



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Offenl gungsschrift
⑯ DE 100 23 130 A 1

⑯ Int. Cl. 7:
C 07 K 14/40

⑯ Akt nz ichen: 100 23 130.6
⑯ Anmeldetag: 11. 5. 2000
⑯ Offenlegungstag: 22. 11. 2001

DE 100 23 130 A 1

⑯ Anmelder:

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung e.V., 80636 München, DE

⑯ Vertreter:

Gleiss & Große, Patentenwaltskanzlei, 70469
Stuttgart

⑯ Erfinder:

Rupp, Steffen, Dr., 70195 Stuttgart, DE; Johannes,
Franz-Josef, Dr., 71229 Leonberg, DE; Sohn, Kai,
Dr., 73527 Schwäbisch Gmünd, DE

⑯ Entgegenhaltungen:

WO 98 18 927 A1
Lo,H.J.[u.a.]: Nonfilamentous C. albicans Mentrents
tre Avirulent. In: Cell, 1997, Vol.90, S.939-949;
Fonzi,W.A. u. Irwin M.Y.: Isogenic Strain Con-
struction and Gene Mapping in Candida albicans.
In: Genetics, 1993, Vol.134, S.717-728;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Hyphenspezifische Faktoren aus Candida albicans
⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren und Mittel
zur Gewinnung von diagnostisch nutzbaren und therapeu-
tisch wirksamen Substanzen gegen Infektionskrank-
heiten.

DE 100 23 130 A 1

ATTORNEY DOCKET NUMBER:10182-016-999
SERIAL NUMBER: 10/032,585
REFERENCE: DL

DE 100 23 130 A 1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Nucleotidsequenzen, die hyphenspezifische Proteine codieren, Vektoren, die diese Sequenzen enthalten, Wirtszellen, die diese Nucleotidsequenzen oder Vektoren aufweisen, hyphenspezifische Proteine, Antikörper, die gegen diese hyphenspezifischen Proteine gerichtet sind, Verfahren zur Herstellung der Proteine und Antikörper sowie diagnostische und pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Nucleotidsequenzen, Proteine, Wirtszellen und/oder Antikörper enthalten.

[0002] Zu den Sprosspilzen oder Hefen zählen neben den schon seit langem zum Beispiel in der Lebensmittelindustrie kommerziell genutzten Hefen der Familie *Saccharomycetaceae*, auch asporogene Hefen wie beispielsweise Hefen der Gattung *Candida*. Einige Angehörige der Gattung *Candida* sind in der Lage, Mycelverbände zu bilden, andere vermehren sich lediglich durch Sprossung. *Candida albicans* ist der am häufigsten isolierte humanpathogene Pilz. *Candida albicans* verursacht häufig opportunistische Infektionen, also Infektionen durch normalerweise relativ unproblematische Keime bei immunsupprimierten Patienten. Derartige Infektionen nehmen bei diesen Patienten einen schweren Verlauf und verkürzen die Überlebenszeit zum Beispiel HIV-Infizierter oder mittels Chemo- oder Radiotherapie behandelter Krebspatienten entscheidend. Gegenwärtig wird die Behandlung von systemischen Infektionen mit *Candida albicans* hauptsächlich mittels Azolen oder Polyenen durchgeführt. Die Behandlung mittels dieser beiden Substanzklassen weist jedoch Nachteile auf. Polyene führen zu starken Nebenwirkungen, gegen die Azole entwickeln sich zunehmend Resistzenzen (DiDomenico, 1999, *Curr. Opin. Microbiol.*, 2, 509 bis 515, Georgopapadakou, 1998, *Curr. Opin. Microbiol.*, 1, 547 bis 557).

[0003] Die Entwicklung weiterer verbesserter Antimycotica zur Behandlung von durch Vertreter der Familie *Candida* hervorgerufene Infektionen ist daher dringend erforderlich.

[0004] Das der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende technische Problem besteht also darin, Mittel zur Entwicklung von diagnostisch und therapeutisch wirksamen Substanzen sowie diese Substanzen selbst bereitzustellen, die der Diagnose und Therapie von durch *Candida albicans* hervorgerufenen Infektionen dienen.

[0005] Die Erfindung löst das ihr zugrundeliegende technische Problem durch die Bereitstellung von Nucleotidsequenzen, welche für die Clonierung und Expression eines Gens für ein hyphenspezifisches Protein aus *Candida*, insbesondere *Candida albicans*, geeignet sind, wobei diese Nucleotidsequenzen ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

(a) einer Nucleotidsequenz, definiert in einer der SEQ ID Nr. 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11 und 12 eines komplementären Strangs oder Teils davon,
(b) einer Nucleotidsequenz, codierend eine Aminosäuresequenz definiert in einer der SEQ ID Nr. 5 bis 8, eines komplementären Strangs oder Teils davon und
(c) einer Nucleotidsequenz, die mit einer der (a) oder (b) genannten Nucleotidsequenzen hybridisiert.

[0006] Die erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen codieren ausschließlich in der pathogenen hyphal wachsenden Form von *Candida albicans* exprimierte Proteine. Die erfindungsgemäß beschriebenen Nucleotidsequenzen und die davon codierten Proteine weisen keine signifikanten Homologien, beispielsweise mit Proteinen von *Saccharomyces cerevisiae*, einem verwandten, nicht pathogenen nicht hyphal wachsenden Pilz auf. Überdies ist bekannt, dass *Candida albicans*-Formen, die keine Hyphen ausbilden, im Modellsystem (*Mus musculus*) avirulent sind (Lo et al., 1997, *Cell* 90, 939 bis 949). Die spezifisch in der pathogenen Form von *Candida albicans* vorkommenden Nucleotidsequenzen und Proteine stellen daher ausgezeichnete diagnostische Hilfsmittel für das Erkennen von Candidosen dar, insbesondere zum Erkennen von *Candida albicans*-Infektionen.

[0007] Überdies erweisen sich die erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen und Proteine als besonders wertvoll für die Entwicklung von Medikamenten zur Bekämpfung von Candidosen. Die erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen und Proteine können als Targets für die Identifikation spezifisch auf diese wirkende Substanzen eingesetzt werden. So können etwa Substanzbibliotheken auf die Interaktion der in ihnen vorhandenen Substanzen mit erfindungsgemäßen Proteinen oder ihre Wirkung auf die Expression der erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen hin untersucht werden.

[0008] Die Erfindung betrifft daher in bevorzugter Ausführungsform eine vorgenannte Nucleotidsequenz, wobei diese Nucleotidsequenz eine proteincodierende Nucleotidsequenz ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Nucleotidsequenzen der SEQ ID Nr. 1 bis 4. Diese Nucleotidsequenzen codieren die in SEQ ID Nr. 5 bis 8 dargestellten Aminosäuresequenzen. Diese Sequenzen können besonders hilfreich bei der Entwicklung neuer Therapeutika sein, indem sie die rekombinante Herstellung der von ihnen codierten Proteine oder Abwandlungen davon ermöglichen. Überdies können Antisense Konstrukte oder komplementäre Stränge der codierenden Nucleotidsequenzen oder Teile davon verwendet werden, um die endogene Expression der erfindungsgemäßen Nucleotidsequenzen in *Candida*-Arten zu verhindern oder zu reduzieren.

[0009] Die Erfindung betrifft in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform die vorgenannten Nucleotidsequenzen, wobei diese regulatorische Elemente darstellen, also Elemente, die insbesondere die Transkription mit diesen regulatorischen Elementen funktionell verbundener proteincodierender Bereiche ermöglichen, beispielsweise Promotoren, Transcriptionsterminationssignale, Silencer, Enhancer usw. Diese besonders bevorzugten Nucleotidsequenzen können insbesondere Promotoren sein, besonders bevorzugt der in SEQ ID Nr. 12 dargestellte Promoter. Die erfindungsgemäßen regulatorischen Elemente, insbesondere Promotoren, besonders bevorzugt der Promoter, dargestellt in SEQ ID Nr. 12, erweisen sich als besonders vorteilhaft, insofern als dass sie für die Induktion von hyphenspezifisch exprimierten Proteinen notwendigen Regulationssequenzen aufweisen und demgemäß als hyphenspezifische Modellpromotoren verwendet werden können, um neue homologe Promotersequenzen und zugehörige an der Hyphenbildung beteiligte Gene zu identifizieren.

[0010] Die Erfindung betrifft in einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform die vorgenannten Nucleotidsequenzen, wobei diese in isolierter und gereinigter Form vorliegen, in besonders bevorzugter Ausführungsform als DNA- oder RNA-Sequenzen.

[0011] Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter einem hyphenspezifischen Protein ein Protein und/oder Peptid verstanden, welche ausschließlich in Arten der Gattung *Candida* exprimiert werden und vorzugsweise für die Virulenz von *Candida*, insbesondere *Candida albicans* bedeutend sind.

[0012] Die erfundungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle können aus natürlichen Quellen isoliert werden, vorzugsweise aus *Candida albicans*, oder sie können nach bekannten Verfahren synthetisiert werden. Mittels gängiger molekularbiologischer Techniken ist es möglich, verschiedenartige Mutationen in die erfundungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle einzufügen, die zu der Synthese von Proteinen mit eventuell veränderten biologischen Eigenschaften führen, die ebenfalls von der Erfindung erfasst werden. Derartige von der Erfindung erfasste Mutationen können Insertionen, Deletionen, Duplikationen, Inversionen, Additionen, Austausche oder ähnliches sein, auch von ungewöhnlichen Nucleotiden. Die Erfindung erfasst auch Mutationen oder Abwandlungen der erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen, die durch Fusion mit Genen oder Bestandteilen von Genen aus anderen Quellen hervorgerufen werden. Die Erfindung erfasst auch verkürzte Nucleotidsequenzen der vorgenannten Art, sofern diese die genannte Hyphenspezifität aufweisen. Die Erfindung erfasst auch Proteine, die eine veränderte Stabilität, Spezifität, ein modifiziertes Temperatur-, pH-Wert- und/oder Konzentrationsprofil, eine veränderte Aktivität und/oder ein verändertes Effektorenmuster aufweisen sowie die, die in anderen Konformationen vorkommen, andere Untereinheiten beziehungsweise prä- und/oder posttranskriptionelle Modifikationen aufweisen.

[0013] Die Erfindung betrifft auch Nucleotidsequenzen der vorgenannten Art, die mit den vorgenannten erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen hybridisieren. Hybridisierung bedeutet im Rahmen der Erfindung eine Hybridisierung unter konventionellen Hybridisierungsbedingungen, wie sie in Sambrook et al. (Molecular cloning. A laboratory manual. Cold spring harbor laboratory press, 2. Ausgabe 1989) beschrieben sind, vorzugsweise unter stringenten Bedingungen. Gemäß vorliegender Erfindung spricht man von einer Hybridisierung, wenn nach dem Waschen für eine Stunde mit 1 x SSC und 0,1% SDS bei 55°C, vorzugsweise bei 62°C und besonders bevorzugt bei 68°C insbesondere für eine Stunde 0,2 x SSC und 0,1% SDS bei 55°C, vorzugsweise bei 62°C und besonders bevorzugt bei 68°C noch ein positives Hybridisierungssignal beobachtet wird. Eine unter derartigen Waschbedingungen mit einer der in den Sequenzprotokollen angegebenen Nucleotidsequenzen hybridisierende Nucleotidsequenz ist eine erfundungsgemäße Nucleotidsequenz.

[0014] Die Identifizierung und Isolierung derartiger Nucleotidsequenzen wird dabei beispielsweise unter Verwendung der erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen oder von Teilen dieser Moleküle beziehungsweise des komplementären Stranges erfolgen. Als Hybridisierungsprobe können beispielsweise Nucleotidsequenzen verwendet werden, die exakt die oder im wesentlichen die unter SEQ ID Nr. 1 bis 4 oder 9 bis 12 dargestellte Nucleotidsequenzen oder Teile dieser Sequenzen oder komplementäre Stränge aufweisen. Bei den als Hybridisierungsproben verwendeten Fragmenten kann es sich auch um synthetische Fragmente handeln, die mit Hilfe üblicher Synthesetechniken hergestellt werden und deren Sequenz im wesentlichen mit der einer erfundungsgemäßen Nucleotidsequenz übereinstimmt.

[0015] Die mit den erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen hybridisierenden Moleküle umfassen auch Fragmente, Derivate, funktionelle Äquivalente und/oder allelische Varianten der vorstehend beschriebenen Nucleotidsequenzen, die ein erfundungsgemäbes Protein codieren oder dessen hyphenspezifische Expression gewährleisten. Unter "Fragmenten" werden dabei Teile der Nucleotidsequenzen verstanden, die lang genug sind, um das beschriebene Protein zu codieren oder die Hyphenspezifität zu gewährleisten. Der Ausdruck "Derivat", "funktionelles Äquivalent" oder "mutante Abwandlung" bedeutet im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung, dass sich die Sequenzen dieser Moleküle von den Sequenzen der vorstehend beschriebenen Nucleotidsequenzen an einer oder mehreren Positionen unterscheiden, aber einen hohen Grad an Homologie zu diesen Sequenzen auf der Nucleotidebene aufweisen. Homologie bedeutet dabei eine Sequenzidentität von mindestens 40%, insbesondere eine Identität von mindestens 60%, vorzugsweise über 80%, und besonders bevorzugt, über 90%, 95%, 97% oder 99% auf Nucleinsäureebene. Dabei weisen die durch diese Nucleinsäuremoleküle codierten Proteine jeweils eine Sequenzidentität zu jeweils einer in SEQ ID Nr. 5 bis 8 angegebenen Aminosäuresequenzen von mindestens 80%, vorzugsweise 85% und besonders bevorzugt von über 90%, 95%, 97% und 99% auf Aminosäureebene auf. Die Abweichungen zu den vorstehend beschriebenen konkreten Nucleotid- und Aminosäuresequenzen können dabei beispielsweise durch mit technischen Mitteln erzeugte Deletionen, Substitutionen, Insertionen, Additionen, Austausche oder Rekombinationen entstanden sein. Es kann sich dabei aber auch um natürlicherweise auftretende Variationen handeln, beispielsweise um Sequenzen aus anderen Organismen oder um auf natürliche Weise entstandene Mutationen oder Mutationen, die durch UV- oder Röntgenstrahlen, chemische Agenzien oder ähnliches eingeführt wurden. Die von den verschiedenen Varianten der erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen codierten Proteine weisen bestimmte gemeinsame Charakteristika auf, wie Aktivität, Molekulargewicht, immunologische Reaktivität, Konformation und/oder physikalische Eigenschaften, wie das Laufverhalten in Gelektrophorese und deren Löslichkeit und andere.

[0016] Die Erfindung betrifft ferner Vektoren, die die erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen enthalten. Vorzugsweise handelt es sich dabei um Plasmide, Cosmide, Viren, Bakteriophagen, Shuttlevektoren und andere in der Gentechnik übliche Vektoren. Die erfundungsgemäßen Vektoren können noch weitere Funktionseinheiten besitzen, die eine Stabilisierung und/oder Replikation des Vektors in einem Wirtsorganismus bewirken oder dazu beitragen.

[0017] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden erfundungsgemäß auch die Vektoren erfasst, bei denen die erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen mit mindestens einem regulatorischen Element operativ verbunden sind, welche die Transkription und Synthese translatierbarer Nucleinsäuremoleküle in pro- und/oder eukaryotischen Zellen gewährleistet. Derartige regulatorische Elemente können Promotoren, Enhancer, Operatoren, Silencer und/oder Transcriptionsterminationssignale sein. Die regulatorischen Elemente, die in funktioneller Einheit mit den erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen, insbesondere den proteincodierenden Nucleotidsequenzen vorliegen, können Nucleotidsequenzen sein, die aus anderen Organismen oder anderen Genen stammen, als die proteincodierenden Sequenzen. Beispiele dafür sind:

T7, T3, SP6 und gebräuchliche für in vitro Transkription; P_{LAC} , P_{Lac} und gebräuchliche für Expression in *E. coli*; GAL1-10, MET25; CUP1, ADH1, AFH1, GDH1, TEF1, PMA1 und andere für Expression in *S. cerevisiae*; GAP1, YPT1, AOX1 und gebräuchliche für Expression in *P. pastoris*; Polyhedrin für Expression in Baculovirussystemen sowie

PCMV, Psv40 und gebräuchliche für Expression in Säugerzellen.

[0018] Selbstverständlich können die funktionell mit den erfundungsgemäßen proteincodierenden Nucleotidsequenzen verbundenen regulatorischen Elemente auch aus *Candida albicans* stammen, insbesondere können sie auch die regulatorischen Elemente der vorliegenden Erfindung darstellen.

5 [0019] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die erfundungsgemäßen proteincodierenden Nucleotidsequenzen auch in Antisenseorientierung zu den funktionell damit verbundenen regulatorischen Elementen vorliegen, so dass eine Expression einer Antisense-mRNA ermöglicht wird, die in einem Zielorganismus die Expression endogener *Candida albicans* hyphenspezifischer Gene inhibieren oder reduzieren kann. Die in Antisenseorientierung verwendeten DNA-Fragmente der vorliegenden erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen müssen daher eine Länge aufweisen, die ausreichend ist, um eine Hybridisierung und eine Translationsinhibition zu ermöglichen, beispielsweise eine Länge von mindestens 100 Basenpaaren. Darüber hinaus muss selbstverständlich die Spezifität für die zu inhibierenden Nucleotidsequenzen gegeben sein.

10 [0020] Selbstverständlich können die Vektoren der vorliegenden Erfindung auch weitere Elemente, zum Beispiel Antibiotikumresistenzgene, stabilisierende Elemente sowie Selektionsmarker oder Affinitäts-Epitope, wie HA, Myc, Maltose Binding Protein, His6 und andere oder fluoreszierende Proteine wie Luziferase oder GFP enthalten.

15 [0021] Die Erfindung erfasst auch Vektoren, die nicht nur eine, sondern mehrere der erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen enthalten, wobei diese gegebenenfalls so angeordnet sind, dass ein, zwei, drei oder alle vier der erfundungsgemäßen proteincodierenden Bereiche der SEQ ID Nr. 1 bis 4 von einem einzigen Promoter reguliert und simultan transkribiert werden.

20 [0022] Die Erfindung betrifft auch Wirtszellen, die eine oder mehrere der erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen oder einen oder mehrere der erfundungsgemäßen Vektoren beinhalten und in bevorzugter Ausführungsform in der Lage sind, die erfundungsgemäßen hyphenspezifischen Proteine zu exprimieren. Die Erfindung betrifft auch die Zellen, die von einer mit den erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen oder den erfundungsgemäßen Vektoren transformierten Wirtszelle abstammen. Vorzugsweise sind dies prokaryotische oder eukaryotische Zellen, wie Bakterien-, Hefe-, Pflanzen-, Insekten- oder Säugerzellen, insbesondere auch menschliche Zellen. Die erfundungsgemäße Wirtszelle kann dadurch gekennzeichnet sein, dass die eingeführte erfundungsgemäße Nucleotidsequenz entweder heterolog in Bezug auf die transformierte Zelle ist, das heißt, natürlicherweise nicht in dieser Zelle vorkommt oder aber an einem anderen Ort oder in einer anderen Kopienzahl oder Orientierung im Genom lokalisiert ist als die entsprechende natürlicherweise auftretende Sequenz.

30 [0023] In einer Ausführungsform der Erfindung ist diese Zelle eine gram-negative prokaryotische Zelle, besonders bevorzugt eine Enterobakterienzelle. Dabei kann zum Beispiel die Zelle eine *Escherichia coli* Zelle sein, andererseits können aber auch Zellen verwendet werden, die bereits ein oder mehrere solcher Gene auf ihrem Chromosom enthalten.

35 [0024] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann die erfundungsgemäße Zelle jedoch auch eine eukaryotische Zelle sein, wie eine Pilz Zelle, zum Beispiel eine Zelle aus der Gattung *Candida*, insbesondere *Candida albicans*, eine *Saccharomyces*-Zelle oder eine tierische Zelle. Beispiele für geeignete Wirtszellen sind bevorzugt Abkömmlinge des Stammes Sc5314 (Fonzi and Irwin, 1993, Genetics, 134, 717-728) von *Candida albicans*, bevorzugt S. cerevisiae von Abkömmlingen des S1278b Stammes, *Pichia pastoris* Stämme, Insekten-Zellen (IPLB-Sf21), HeLa-, Jurkat- oder CHO-Zelllinien.

40 [0025] Die Erfindung betrifft auch Zellkulturen, die mindestens eine der erfundungsgemäßen Wirtszellen aufweisen, wobei die erfundungsgemäße Zellkultur insbesondere in der Lage ist, ein hyphenspezifisches Protein oder ein Fragment davon zu bilden.

45 [0026] Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines hyphenspezifischen Proteins, insbesondere eines hyphenspezifischen Proteins aus *Candida albicans*, wobei die erfundungsgemäße Wirtszelle in einem geeigneten Kulturmedium unter solchen Bedingungen kultiviert wird, die die Bildung des hyphenspezifischen Proteins erlaubt und dieses gewonnen werden kann.

50 [0027] Weiterhin betrifft die Erfindung monoklonale und polyclonale Antikörper, die in der Lage sind, spezifisch eine Struktur eines erfundungsgemäßen hyphenspezifischen Proteins zu identifizieren und gegebenenfalls zu binden. Diese Struktur kann ein Protein, Peptid, Kohlenhydrat, Proteoglycan und/oder ein Lipidkomplex sein, die mit dem erfundungsgemäßen Protein in spezifischer Beziehung steht. Auch Antikörper, die gegen Strukturen gerichtet sind, die als posttranskriptionelle Modifikation des vorliegenden Proteins anzusehen sind, werden von der Erfindung erfasst. Selbstverständlich betrifft die Erfindung auch Fragmente derartiger Antikörper wie das Fc- oder F(ab')₂- beziehungsweise Fab-Fragment.

55 [0028] Selbstverständlich betrifft die Erfindung auch die vorgenannten Proteine, Peptide und Antikörper sowie Nucleotidsequenzen, wobei diese in immobilisierter Form vorliegen. Die Immobilisierung kann an jedes Trägermaterial, beispielsweise inerte oder elektrisch geladene, anorganische oder organische Trägermaterialien, wie zum Beispiel poröse Gläser, Selicagel, Aluminiumoxid, Cellulose, Stärke, Dextran, Polyacrylamid, Polyvinylalkohol oder Nylon erfolgen.

60 [0029] Weiterhin ist die Bindung an Trägermaterialien, die reaktive Gruppen aufweisen, durch zum Beispiel kovalente Bindung möglich. Vorteilhaft ist auch der Einschluss der Nucleotidsequenzen, Proteine oder Antikörper in dreidimensionale Netzwerke oder die Quervernetzung mit bifunktionellen Reagenzien sowie Mikroverkapselung. Immobilisierte erfundungsgemäße Nucleotidsequenzen, Proteine oder Antikörper stellen in bevorzugter Weise trägegebundene Screening-Vorrichtungen dar, die ein verbessertes Lagerverhalten aufweisen und auch für automatisierte Screeningverfahren geeignet sind.

65 [0030] Die Erfindung betrifft auch Antikörper, die gegen die vorgenannten Antikörper gerichtet sind und diese spezifisch erkennen und binden können.

[0031] Die Erfindung betrifft in einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung Verfahren zur Diagnose von durch *Candida*-Arten verursachte Krankheiten, insbesondere durch *Candida albicans* verursachte Krankheiten, wobei zu testende Organismen auf die Anwesenheit von erfundungsgemäßen Agenzien, insbesondere Nucleotidsequenzen, Proteinen, Antikörpern oder Fragmenten davon untersucht und deren Anwesenheit nachgewiesen wird. Aufgrund der Hyphenspezifität und der damit verbundenen Korrelation zu einem *Candida*-verursachten Krankheitsbild weist die Anwesenheit der erfund-

dungsgemäßen Agenzien auf die Krankheit hin. Der Nachweis der vorgenannten erfundungsgemäßen Substanzen kann mittels entsprechender, das heißt die erfundungsgemäßen Agenzien spezifisch erkennender Substanzen erfolgen, zum Beispiel im Falle von nachzuweisenden Nucleotidsequenzen mit damit hybridisierenden Sequenzen erfolgen, wobei diese in bevorzugter Ausführungsform markiert sind, zum Beispiel fluoreszenz-, enzymmarkiert oder eine radioaktive Markierung aufweisen. Im Falle des Nachweises von Proteinen oder Antikörpern werden vorzugsweise dagegen gerichtete Antikörper verwendet. Selbstverständlich kann auch vorgesehen sein, eine Funktionalisierung der die hyphenspezifischen erfundungsgemäßen Agenzien nachweisenden Nucleinsäuren oder Antikörper mittels zum Beispiel cytotoxischer Gruppen, zum Beispiel cytotoxischer Proteine, Peptide oder radioaktiver Gruppen vorzunehmen, so dass auf diese Weise die Zielorganismen abgetötet werden und eine Therapie ermöglicht wird.

5

[0032] Die Erfahrung umfasst auch Diagnostikkits, die die erfundungsgemäßen Agenzien, das heißt Nucleotidsequenzen, Proteine, Antikörper und/oder Fragmente davon enthalten.

10

[0033] Die Erfahrung erfasst auch Verfahren zur Therapie von durch Candida-Arten verursachten Krankheiten, insbesondere durch Candida albicans verursachte Krankheiten, wobei der zu behandelnde Organismus mit den erfundungsgemäßen Agenzien über einen Zeitraum und in einer Dosis behandelt wird, die ausreicht, das Krankheitsbild zu stabilisieren, insbesondere zu verbessern. Die Erfahrung betrifft daher auch pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend die erfundungsgemäßen Agenzien, also Nucleotidsequenzen, Proteine, Wirtszellen, Vektoren, Antikörper oder Fragmente davon, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen wie Stabilisatoren, Verdickungsmitteln, Trennmitteln, Gleitmitteln, Farbstoffen, Geruchsstoffen, Geschmacksstoffen, Gerüststoffen, Emulgatoren oder ähnlichem. Die erfundungsgemäßen Substanzen können vor oder während ihres Einsatzes in der Therapie auch biologisch, chemisch oder physikalisch behandelt werden, insbesondere bedämpft, bestrahlt oder ultrabeschallt oder ähnliches.

15

[0034] Die Erfahrung betrifft auch die Verwendung der erfundungsgemäßen Nucleotidsequenzen, Proteine, Vektoren, Wirtszellen, Antikörper oder Fragmente davon zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von durch Candida-Arten verursachten Krankheiten. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfahrung werden unter durch von Candida-Arten verursachten Krankheiten solche Krankheiten verstanden, die ausschließlich von Candida-Arten verursacht werden. Erfundungsgemäß werden unter diesem Begriff aber auch Krankheiten verstanden, die primär andere Ursachen haben und bei denen die Candida-Arten am Gesamtkrankheitsbild nur beteiligt sind beziehungsweise zusätzliche Symptome hinzufügen, zum Beispiel opportunistische Infektionen. Unter diesem Begriff werden aber auch Krankheiten verstanden, bei denen Candida-Arten als Indikator für andere Krankheiten aufgefasst werden können.

20

[0035] Die Erfahrung betrifft auch Verfahren zum Screenen, also zum Auffinden und Identifizieren von für die Behandlung von durch Candida-Arten verursachten Krankheiten geeigneten Substanzen, wobei die auf ihre therapeutische Wirkung hin zu testende Substanz in einem geeigneten Medium, zum Beispiel einer Lösung, Suspension oder einer Zelle mit einem erfundungsgemäßen Agens, insbesondere einer Nucleotidsequenz oder einem Protein oder einem Fragment davon in Kontakt gebracht und eine möglicherweise stattfindende Interaktion, zum Beispiel Bindung, nachgewiesen wird.

25

[0036] Bevorzugte Substanzscreening-Verfahren der vorliegenden Erfahrung sind: Beispielsweise kann ein Screening für Inhibitoren, der aufgrund von Proteinhomologien vorhergesagten NADH abhängigen Reduktaseaktivität von p33a und p33b eingesetzt werden. Hierbei wird ein Assay aufgebaut, der auf der in Pflanze bekannten Phenylcoumaran Benzylether Reduktase Aktivität basiert. Dabei wird mittels chromogener Substrate die Aktivität gemessen und mittels Naturstoff- und Substanzbibliotheken geeignete Inhibitoren detektiert, die die Funktion des Enzyms blockieren.

30

[0037] Beispielsweise können die erfundungsgemäßen Proteine in Form von Hybridproteinen in herkömmlichen "Two-Hybrid-Systemen" eingesetzt werden, um mit den erfundungsgemäßen Proteinen interagierende Proteine zu identifizieren, wobei ein erstes Hybridprotein aus einem erfundungsgemäßen Protein und beispielsweise einer die Transkription eines Reportergens transaktivierenden Domäne hergestellt wird und zusammen mit einem Reportergen und einem zweiten Hybridprotein aus einem ersten Anteil, der das zu untersuchende Protein darstellt und einem zweiten Anteil, der eine DNA-Bindedomäne des transkriptionsaktivierenden Anteils des ersten Hybridproteins zugeordnete Domäne darstellt, inkubiert wird. Bei Interaktion des zu untersuchenden Proteins mit dem erfundungsgemäßen Protein kommt es zu einer Assoziation der transaktivierenden und der DNA-Bindedomäne, die wiederum die Expression des Reportergens induziert und den Nachweis der Bindung erlaubt. Selbstverständlich sind auch beliebige andere Kombinationen möglich.

35

[0038] Die erfundungsgemäßen Proteine stellen daher effektive Mittel zum Screenen pharmakologisch interessanter Substanzen zur Behandlung von durch Candida-Arten verursachte Krankheiten dar, die in isolierter Form, in medizinischen Vorrichtungen, in Drug-Delivery-Vorrichtungen, Matrizen für Drug-Screening-Bibliotheken, Microchips, Microtiterplatten, applizierbaren Katalysevorrichtungen oder ähnlichem Anwendung finden werden.

40

[0039] Das Sequenzprotokoll ist Teil dieser Beschreibung und enthält die Sequenzprotokolle SEQ ID Nr. 1 bis 12.

45

[0040] SEQ ID Nr. 1 stellt die codierende Cap 33a DNA-Sequenz aus Contig4-2149 dar.

50

[0041] SEQ ID Nr. 2 stellt die codierende Cap33b DNA-Sequenz aus Contig4-2501 dar.

[0042] SEQ ID Nr. 3 stellt die codierende Cap18p DNA-Sequenz aus Contig4-2069 dar.

55

[0043] SEQ ID Nr. 4 stellt die codierende Cap19p DNA-Sequenz aus Contig4-2069 dar.

[0044] SEQ ID Nr. 5 stellt die Aminosäuresequenz von Cap33a dar.

60

[0045] SEQ ID Nr. 6 stellt die Aminosäuresequenz von Cap33b dar.

[0046] SEQ ID Nr. 7 stellt die Aminosäuresequenz von Cap18p dar.

65

[0047] SEQ ID Nr. 8 stellt die Aminosäuresequenz von Cap19p dar.

[0048] SEQ ID Nr. 9 stellt die gesamte DNA-Sequenz von Contig4-2149 dar.

[0049] SEQ ID Nr. 10 stellt die gesamte DNA-Sequenz von Contig4-2501 dar.

[0050] SEQ ID Nr. 11 stellt die gesamte DNA-Sequenz von Contig4-2069 dar.

[0051] SEQ ID Nr. 12 stellt den Promoter-Bereich von Cap18p und Cap19p dar.

[0052] Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfahrung sind in den Unteransprüchen beschrieben.

65

[0053] Die Erfahrung wird anhand des folgenden Beispiels näher beschrieben.

Beispiel

Die Isolierung der Proteine

5 [0054] Die Proteine wurden aus dem klinischen Isolat Sc5314 durch differenzielle 2D-Gelelektrophorese wie folgt isoliert:
[0055] Zur Isolierung der Proteine wurde ein virulenter und ein avirulenter *Candida albicans* Stamm (Sc5314 (virulent) und HLC69 (avirulent), Lo et al., 1997, Cell, 90, 939–949) gleichzeitig in Vollmedium (YPD: 20 g/l Bacto-Pepton; 10 g/l Hefe-Extrakt; 0,15 g/l L-Tryptophan) über Nacht angezogen, in α -MEM Medium (#22571 Life Technologies/Gibco) mit 10 2% Glucose inoculiert (1 : 100) und für 24 h bei 37°C auf einem Rundschüttler inkubiert. Die so gewonnenen Zellen wurden pelletiert und in einem nicht detergenzhaltigen salinen Puffer (PGSK-Puffer: 0,52 g/l $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 8,8 g/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 2,8 g/l NaCl; 0,372 g/l KCl; 11 g/l Glucose) mit Glasperlen aufgeschlossen. Der daraus isolierte Proteinextrakt wurde mittels isoelektrischer Fokussierung und danach mittels SDS-PAGE aufgetrennt. Die Gele wurden mit Silber oder Coomassie angefärbt. Die Proteinspots, die nur in einem der beiden Gele sichtbar waren, wurden aus den coomassiegefärbten Gelen ausgestochen und deren Sequenz bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass die vier identifizierten Proteine ausschließlich in Sc5314 in α -MEM gebildet werden.
[0056] Aufgrund der Aminosäure-Sequenz, die durch Edmann-Abbau von tryptischen Fragmenten des Proteins eindeutig zu bestimmen war, konnte die zugehörige DNA-Sequenz über Datenbankvergleiche identifiziert werden. Die DNA-Sequenzen sowie die flankierenden Bereiche wurden durch PCR aus genomischer DNA von Sc5314 amplifiziert und kloniert. Weiterhin wurde die entsprechende DNA-Sequenz aus genomischen Bibliotheken (Liu et al., 1995, Science, 266, 1723–1726) mittels Hybridisierung der durch PCR gewonnenen radioaktiv markierter Fragmente isoliert.
[0057] Die Regulation der gefundenen Proteine findet auf Transkriptionsebene statt, da die mRNA zu allen vier Proteinen ausschließlich in α -MEM gewachsenen Sc5314 Kulturen nachweisbar ist, nicht jedoch in Sc5314 in Vollmedium gewachsen oder in HLC69 unter Vollmedium oder α -MEM Bedingungen. Dies ist für die Verwendung als diagnostisches Mittel bedeutsam, da diese Form ausschließlich in der mit der Virulenz assoziierten Form von *Candida albicans* existiert.
[0058] Die codierenden Sequenzen zu jedem der vier identifizierten Proteine wurden aus den klonierten PCR-Fragmenten – mittels PCR – entfernt und durch Selektionsmarker (URA3) ersetzt (Fonzi and Irwin, 1993, Genetics, 134, 717–728). Diese Konstrukte werden zur Deletion der codierenden Sequenz in *C. albicans* verwendet. Weiterhin wurden die offenen Leserahmen zu allen vier Proteinen sowie die Terminationssequenzen mittels PCR isoliert und in Vektoren mit regulierbaren PCK1 und MET3 Promotoren (Leuker et al., Gene, 1997, 19, 192 (2), 235–40 und Care et al., Mol Microbiol., 1999, 34 (4), 792–8.) zur Expression in *C. albicans* und entsprechend die regulierbaren Promotoren GAL1–10 und MET25 in *S. cerevisiae* (Mumberg et al., Nucleic Acids Res. 1994, 25, 22 (25), 5767–8.) kloniert.

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 23 130 A 1

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung,....

<120> Hyphenspezifische Faktoren aus *Candida albicans* 5

<130> 15955

<140> 10

<141>

<160> 12

<170> PatentIn Ver. 2.1 15

<210> 1

<211> 900

<212> DNA

<213> *Candida albicans* 20

<400> 1

atgtctaaag tctcaattac tatcatcggt ttgaatgggt tcttaggtaa accagtttt 60
 gaagctatca attctggat ttttgatgt aagatcaact tcccaatcaa ggcaattacc 120
 agaaaagaac cggaaaactaa gaatgacaaa attgaatatg ttgtttctga aatcaatgaa 180
 gaatcaatta aatcaacttt gagccaaaaa ttatctggta ctgtatgttat tattgaatta 240
 atgggtccaa atccagaggc ttccgccaat atcgaaaaatt tagttgatgc aattaaacca 300
 aaattattta tcccatcaca atttggtaact gatattccta aagttgatga atatgctcca 360
 gggttttag gaattaaaac tcaacattca gaaaatgtca gaaaatcagg agttaaagtt 420
 gttgatatta taacttcgtt atttgctgtt ccaggagctt ttctttatga atgggttgggt 480
 tcaactggta ttaatgctga agacagaact gttaaactca ttggtgacat taatcaacaa 540
 tttgatattt ctaaattaga agatgttggtaa agatgtgtac ttcttattgc tactaatct 600
 aatccaagag aattaccaga taccattaga attgggtctg atagaattac tggtaaagat 660
 gtaattgata gatactctaa agatcataat gttgaattga aattgtttc agaacaatct 720
 gcagaagacg ccaagaaaaga gtttactgaa tctttgaaag ttgggtttga tggtgataaa 780
 ttcttatggt attacaagt tattgctgtt caaggttttag ataaagggtt actctccagt 840
 aaattggata atgaattggta taatccaggt gaatctttat gggaaatgggg caagtactaa 900 40

<210> 2

<211> 900

<212> DNA

<213> *Candida albicans* 45

<400> 2

atgtctaaag tctcaattac tatcatcggt ttgaatgggt tcttaggtaa accagtttt 60
 gaagctatca attctggat ttttgacgtt aaaaatcaatt tcccaattaa agctattaca 120
 agaaaagaac cggaaaactaa aaatgacaaa attgaatacg ttgtttctga aatcaatgaa 180
 gaatcaatta aatcaacattt gagccaaaaa ttatccggta ctgtatgttat tattgaatta 240
 atgggtccaa atccagaggc ttccgcttaat atcgaaaaat taattgtatgc aattaaacca 300
 aaattattca ttccatcaca atttggtaact gatattccta aagttgatga atatgctcca 360
 gggttttag gaatcaaaaac tcaacattca gaaaatgtca gaaaattagg agttaaagtt 420
 gttgatatta taacttcgtt atttgctgtt ccaggagctt ttctttatga atgggttgggt 480
 tcaactggta tcaatgctga tgacaaaaact gttaaactta ttggtgacat taatcaacaa 540
 tttgatattt ctaaattaga agatgttggtaa agatgtgtac ttcttattgc tactaatct 600
 aatccaagag aattaccaga taccattaga attgggtctg atagaattac tggtaaagat 660
 gtcattgata gatattctaa agatcataat gttgaattga aagttgtttc tgaacaatct 720
 gcagaagatg ccaagaaaaga gtttactgaa tctttgaaag ctgggtttga tggtgagaaa 780
 ttcttatggt attacaagt tattgctgtt caaggttttag ataaagggtt actctccagt 840
 aaattggaca acgaattggta caaccaggt gaggctttat gggaaatgggg caagtactaa 900 55

<210> 3

DE 100 23 130 A 1

<211> 501

<212> DNA

<213> *Candida albicans*

5

<400> 3

atgccttctt cgtaaaagggt ggctacggca cttaacaacat gtgttatattt gacaaaagaa 60
 ttgtctgaat cttatgtatataa aatacaatct tcattgattc tgcaagttgg tttgtaaaaaa 120
 atcaatgtatc cttatgtatataa ttgttatcat tttgtatcat tttgtatcat 180
 ttgttatcat cttatgtatataa ttgttatcat tttgtatcat tttgtatcat 240
 ggaaatgtatc ttatgtatataa ttgttatcat tttgtatcat tttgtatcat 300
 ttatgtatataa ttatgtatataa ttatgtatataa ttatgtatataa ttatgtatataa 360
 tccaaagatg ttatgtatataa ttatgtatataa ttatgtatataa ttatgtatataa 420
 caagaattaa ttatgtatataa ttatgtatataa ttatgtatataa ttatgtatataa 480
 ttatgtatataa ttatgtatataa ttatgtatataa ttatgtatataa ttatgtatataa 501

10

15

<210> 4

<211> 485

<212> DNA

<213> *Candida albicans*

20

<400> 4

atgaaattatc ctgtttttttt aaatttttttt aaaaactttttt aaagagatgc tggtaactt 60
 aaatcattaa ttctttttttt ttgtttttttt ttgtttttttt caaactttttt aazacccctcc atttgtatcct 120
 aatgtttttttt ttgtttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 180
 atacaacggaa ccaataatgtaa aataaaatgtttt gctttttttt atgtttttttt gtctaatgtttt 240
 gaaccacccctt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 300
 aatgtttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 360
 attgtttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 420
 gagatgtttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 480
 gattaa 486

25

35

<210> 5

<211> 299

40

<212> PRT

<213> *Candida albicans*

<400> 5

Met Ser Lys Val Ser Ile Thr Ile Ile Gly Leu Asn Gly Phe Leu Gly
 1 5 10 15

Lys Pro Val Ile Glu Ala Ile Asn Ser Gly Ile Phe Asp Asp Lys Ile
 20 25 30

50

Asn Phe Pro Ile Lys Ala Ile Thr Arg Lys Glu Pro Glu Thr Lys Asn
 35 40 45

55

Asp Lys Ile Glu Tyr Val Val Ser Glu Ile Asn Glu Glu Ser Ile Lys
 50 55 60

Ser Thr Leu Ser Gln Lys Leu Ser Gly Thr Asp Val Ile Ile Glu Leu
 65 70 75 80

60

Ile Gly Pro Asn Pro Glu Ala Phe Ala Asn Ile Glu Asn Leu Val Asp
 85 90 95

65

Ala Ile Lys Pro Lys Leu Phe Ile Pro Ser Gln Phe Gly Thr Asp Ile
 100 105 110

Pro Lys Val Asp Glu Tyr Ala Pro Gly Phe Leu Gly Ile Lys Thr Gln
 115 120 125

DE 100 23 130 A 1

His Ser Glu Asn Val Arg Lys Ser Gly Val Val Val Asp Ile Ile				
130	135	140		5
Thr Ser Leu Phe Ala Val Pro Gly Ala Phe Leu Tyr Glu Trp Val Gly				
145	150	155	160	
Ser Thr Gly Ile Asn Ala Glu Asp Arg Thr Val Lys Leu Ile Gly Asp				10
165	170	175		
Ile Asn Gln Gln Phe Asp Ile Ser Lys Leu Glu Asp Val Gly Lys Ala				
180	185	190		
Val Leu Ser Ile Ala Thr Asn Pro Asn Pro Arg Glu Leu Pro Asp Thr				15
195	200	205		
Ile Arg Ile Gly Ser Asp Arg Ile Thr Val Lys Asp Val Ile Asp Arg				20
210	215	220		
Tyr Ser Lys Asp His Asn Val Glu Leu Lys Ile Val Ser Glu Gln Ser				
225	230	235	240	
Ala Glu Asp Ala Lys Lys Glu Phe Thr Glu Ser Leu Lys Val Gly Phe				25
245	250	255		
Asp Gly Asp Lys Phe Leu Trp Tyr Leu Gln Val Ile Ala Ala Gln Gly				30
260	265	270		
Leu Asp Lys Gly Leu Leu Ser Ser Lys Leu Asp Asn Glu Leu Val Asn				
275	280	285		
Pro Gly Glu Ser Leu Trp Lys Trp Gly Lys Tyr				35
290	295			
40				
<210> 6				
<211> 299				
<212> PRT				
<213> Candida albicans				45
45				
<<400> 6				
Met Ser Lys Val Ser Ile Thr Ile Ile Gly Leu Asn Gly Phe Leu Gly				
1	5	10	15	
50				
Lys Pro Val Leu Glu Ala Ile Asn Ser Gly Ile Phe Asp Asp Lys Ile				
20	25	30		
55				
Asn Phe Prc Ile Lys Ala Ile Thr Arg Lys Glu Pro Glu Thr Lys Asn				
35	40	45		
60				
Asp Lys Ile Glu Tyr Val Val Ser Glu Ile Asn Glu Glu Ser Ile Lys				
50	55	60		
65				
Ser Thr Leu Ser Gln Lys Leu Ser Gly Thr Asp Val Ile Ile Glu Leu				
65	70	75	80	
70				
Ile Gly Prc Asn Pro Glu Ala Phe Ala Asn Ile Glu Lys Leu Ile Asp				
85	90	95		
75				
Ala Ile Lys Pro Lys Leu Phe Ile Pro Ser Gln Phe Gly Thr Asp Ile				
100	105	110		

DE 100 23 130 A 1

Pro Lys Val Asp Glu Tyr Ala Pro Gly Phe Leu Gly Ile Lys Thr Gln
 115 120 125

5 His Ser Glu Asn Val Arg Lys Leu Gly Val Val Asp Ile Ile
 130 135 140

10 Thr Ser Leu Phe Ala Val Pro Gly Ala Phe Leu Tyr Glu Trp Val Gly
 145 150 155 160

15 Ser Thr Gly Ile Asn Ala Asp Asp Lys Thr Val Lys Leu Ile Gly Asp
 165 170 175

20 Ile Asn Gln Gin Phe Asp Ile Ser Lys Leu Glu Asp Val Gly Lys Ala
 180 185 190

25 Val Leu Ser Ile Ala Thr Asn Pro Asn Pro Arg Glu Leu Pro Asp Thr
 195 200 205

30 Ile Arg Ile Gly Ser Asp Arg Ile Thr Val Lys Asp Val Ile Asp Arg
 210 215 220

35 Tyr Ser Lys Asp His Asn Val Glu Leu Lys Val Val Ser Glu Gln Ser
 225 230 235 240

40 Ala Glu Asp Ala Lys Lys Glu Phe Thr Glu Ser Leu Lys Ala Gly Phe
 245 250 255

45 Asp Gly Glu Lys Phe Leu Trp Tyr Leu Gln Val Ile Ala Ala Gln Gly
 260 265 270

50 Leu Asp Lys Gly Leu Leu Ser Ser Lys Leu Asp Asn Glu Leu Val Asn
 275 280 285

55 Pro Gly Glu Ser Leu Trp Lys Trp Gly Lys Tyr
 290 295

60 <210> 7
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> Candida albicans

65 <400> 7
 Met Ala Ser Ser Val Lys Leu Ala Thr Ala Leu Lys Gln Arg Ala Ile
 1 5 10 15

70 Leu Thr Lys Glu Leu Ser Glu Leu Asp Asp Lys Ile Gln Ser Ser Leu
 20 25 30

75 Ile Ser Gln Val Gly Met Lys Lys Ile Asn Asp Pro Asp Lys Leu Tyr
 35 40 45

80 Leu Asp Tyr Val Ala Lys Ser Gln Glu Leu Ala Lys Leu Val Ser Ser
 50 55 60

85 Ile Asn Tyr Thr Asn Asn Ile Thr Pro Ile Glu Leu Asp Leu Thr Met
 65 70 75 80

Gly Lys Tyr Asp Asn Thr Ile Lys Thr Ile Asn Asp Ala Leu Ile Cys
 85 90 95

DE 100 23 130 A 1

Arg Asp Arg Ile Phe Lys Lys Leu Cln Phe Val Lys Lys	100	105	110	
Ala Gly Lys Glu Gln Pro Leu Asp Ser Lys Asp Glu Ile Lys Phe Val	115	120	125	5
Ser Phe Ile Asp Val Asp Lys Tyr Asp Thr Leu Ala Gln Glu Leu Asn	130	135	140	10
Thr Gln Phe Glu Asn Leu Asn Leu Lys Leu Gln Glu Ile Asn Trp Gln	145	150	155	150
Val Asp Leu Val Glu Ile	165			15
<210> 8				20
<211> 161				
<212> PRT				
<213> Candida albicans				25
<400> 8				
Met Lys Leu Ala Glu Ala Leu Asn Leu Lys Lys Asn Leu Glu Arg Asp	1	5	10	15
Ala Gly Glu Leu Lys Ser Leu Ile Leu Lys Cys Cys Gln Ala Gln Thr	20	25	30	30
Gly Glu Asn Pro Pro Phe Asp Pro Asn Glu Leu Phe Glu Gln Tyr Glu	35	40	45	35
Glu Ile Asp Lys Leu Ile Thr Asp Ile Thr Ile Lys Ile Gln Arg Thr	50	55	60	
Asn Asn Glu Ile Lys Phe Ala Tyr Asp Asn Asp Asn Lys Ser Asn Glu	65	70	75	80
Glu Pro Leu Arg Ser Met Thr Gln Ala Ile Ala Asp Ile Asp Asp Leu	85	90	95	45
Glu Arg Gln Ile Asn Val Thr Asp Asp Ile Ile His Asn Gly Ile Ile	100	105	110	
Thr Lys Ser Tyr Ser Thr Lys Ile Ala Asp Val Ser His Val Asp	115	120	125	50
Val Val Ala Tyr Asp Lys Thr Arg Lys Lys Met Asn Glu Arg Leu Asp	130	135	140	55
Lys Leu Lys Leu Arg Ile Gln Ser Ala Asn Trp Glu Phe Asp Leu Ile	145	150	155	160
Asp				60
<210> 9				65
<211> 6619				
<212> DNA				

DE 100 23 130 A 1

<213> *Cantharis albicans*

5 gttgataaaga :::tctaaatgt tgatggtaa tttagcgaa ttttatctc ttgtgggtt 60
tttggatg :::gcacataa agctgcaagg acatcaccaa caacaagtag caagtgtggc 120
tagagttaa :::tccgtgtg tggtagcaca actgatgaca ttgaataga tgcatacaa 180
caaaatatgg :::tagtttg gataataaac agcacgtgac tattgttaac cagatggctg 240
ttgagaacaa :::ctaagacag tacaacagat atctacaaac acctataagg aataggagac 300
tgcctattt :::tgaaccca tttctatta ctatattaca ttatgttat ctttcattt 360
atccaattt :::tctataat atcaaatacc tagtatcaa ctacatattg cctactttaa 420
atgaaaataa :::cttgggac ataataattt atatctgata atcttagtac ttgccccatt 480
tccataaaga :::cacctggg ttaaccaat cattatccaa ttactggag agtaaacctt 540
tatctaaacc :::gagcagca ataacttga aataccataa gaatttatca ccataaaaac 600
caactttca :::gatcagta aactcttct tggcgtctc tgagattgt tctgaaacaa 660
tttcaattt :::acattatgt cttagt atctatcaat tacatctta acagtaattt 720
tatcagaaac :::tcttaatgt gtatctggg attctcttgg attaggtt gtagcaatag 780
aaagtacagc :::ttaccaaca tctttaatt tagaaatata aaattgttga ttaatgtcac 840
caatgagttt :::aacgttgc tttttagcat taataccat tgaaccaacc cattcataaa 900
gaaaagctcc :::ggaacacgca aataacgaag ttataatata aacaacttta atctctgatt 960
ttctgacatt :::tctgaatgt tgattttaa ttcttaaaaa ccctggagca tattcatcaa 1020
ctttaggaat :::atcgtacca aattgttgc ggataaataa ttttgggtt attgcataaa 1080
ctaaatttt :::gatattggcg aaagcttgc gattggace aattattca ataataacat 1140
cagtaccaga :::taatttttgg ctcaaagttt attaatttga ttcttcattt atttcgaaaa 1200
caacatattt :::aattttgtca ttcttagttt ctgggtccct tctggtaatt gccttgattt 1260
ggaaagttgt :::ttatcatca aaaataccag aattgtatgc ttcaagaact ggtttaccta 1320
ageaaaccatt :::aaacccatg atagaattt agacttttga cattgtgata gatacatatt 1380
atagatttaat :::tattagataa gcttggtaa ttgtcaattt gcttggattt tgagatttga 1440
aaacaaaaaa :::tacaagcata tggtaatgg aggaaacacg tctatttata atgggtttga 1500
ttcaatgtga :::gcttaatag gggagtgggg ggttagtgcata tgtaaggaga gacgacaaaa 1560
catacttagc :::aaaaacaca aacacacatt ttgcctatg ttaatgtgg aattaaatgg 1620
aacaatctt :::cccgtaaaa tgtaaagaaa ggaggaaaaa catacaccaa gaaattgtgg 1680
cgtaatctga :::attcttgc ttctctctt ctctgtttaa ttgtatca aatattttt 1740
tcattacata :::statgcaatg gatgattat aatcaatatt tgtttatcg ttatatctat 1800
ttaatccctt :::tatttataat ttctataacaa atcaataaca acacccgcta cagccacate 1860
acaatcaatt :::tactggtaac ttatttgcatt tctacatatt acctaagatt gtacagaaat 1920
tgtttctgtt :::actaaattt gattttgtt aattctactt tggagttat agtgggtgtt 1980
ttataattt :::gcttagtgc tatactgata tcaattaact cgtattata atatattagg 2040
tgtagcaagg :::tgatatttt tgacacagct gttatttgc tgcgcacat tagatttctt 2100
aaccacaact :::tgtaaggtag tatagacaac taaaacccta tacaggcctc tcttaatcc 2160
tcctccaatg :::tctgactact aagtaccatc ataccaccag gtttaggtt atatatagac 2220
tctcttggat :::gcccctgtcg tctactccta aagaggttta catactcaac tagaaaatac 2280
aagcttattaa :::cgtagttaaa gtattacaca actttgtata gctgacttgc caaccctcag 2340
atccgttggaa :::ttttttttgt aagaacaaat ctgtggctc tggtaatag ctcagecctc 2400
agttattact :::aatcttattt ctatatactgc caattctaaa accatcagca aattcattat 2460
taagcattgg :::tttagattt catttggta gtaaagggtt agatacgata tacataacta 2520
agcatagact :::taataatcc gaaactaaaa gttgcaatatt tccgatattcc ggtatctttt 2580
ccgttgaatc :::tttggattt taaaatattaa tacaaggat agcttggattt atgttgggtt 2640
tatgttagatg :::acagtacttt acttattgtt tgtaataat ctaaagaagt acagaatttt 2700
tttcaaaaatt :::ggtagccaaa ctcaaccmaa ataaaatc aaccacccaa atgatattt 2760
tctaaaacta :::aaaataaaga tatacasatg gtttagccca ctgaaagtat acataatagc 2820
atcagtttaac :::tctcgtagt tcaaccaact aaaaataacc ttataatgg ttctcatctc 2880
tagttgtatc :::atctgttcc tcatctctgt catcttcata ttcgtttgaa ttatcttcaa 2940
cagtatataa :::cccaattttt ctccgattat tattattgtt atttggatgat agctgggtt 3000
tctttttaaa :::tttcttgaaa ttttccttc cagcataatct cgattcgtt tcatcatcaa 3060
caacttattt :::tttggatgtt cgatttcttag gattaactaa atcaacaatttccatatttgc 3120
ccaaatttt :::aaaattttca ttaatttca attcagatc caaatctaaa ttgtatggatt 3180
tattcaattt :::ttgaactttt aaaactgcattt ctactaatgat tactttggt gtaaattttt 3240
gaattttaaa :::tggtttttga tcatcattag tagtttgcattt tttattctt cgttttgcatt 3300
cgattgcagg :::aatttcttcc tctgtttttt gtttttctt ttcattttta attgtatggaa 3360
aattggaaact :::agacttttgc gatttggat ctggtttgcattt tttcttgcattt aattgtatgc 3420
ttgtatgtt :::ttaatttgcata tcaaccacaa tattaaatgttgc atcttttgcattt tttatatttac 3480
gactttgcgt :::atgagaatcc aacactttt gattttgcattt ttcatttttgcattt tttatatttac 3540

DE 100 23 130 A 1

tgggatcaact cactgtgtt atttctttagg ttatgtatc attatcacca ctggtattaa 3600
 tttctgact aataattctt ggtgatgtgc tttattgtc agtgtccaa agtgcatactt 3660
 taggggatgg accacgtgtt gatggactg gtttagttgtt agttgttggt gttgtcgatc 3720
 ctaaggagaa gaaatgtaat ctatcaactt ttcatatattt ctttctctt ctccctgaag 3780
 ggtgcggcca cttcagggtt ttgtgtgtt actgattat catgtatgc taacatagtt 3840
 gttgaggtac gttcaatta aatcaaataa ttttggaa gatctagtat tgagccttct 3900
 ttaattgatt gccataattt atcttctgtt agagtttggaa aettatgtctt attcaagtt 3960
 gttccattt gatgttggaaac aattaaaatg aattgattat cacctattt cgattcaat 4020
 acgtttctt gttgttgtt taacacttta aatctataa ttattgttcc caaccaattt 4080
 attctctcca acgatactaa tttaacattt ttaatggct ttaatctataa accttcggt 4140
 aaatagtgtat caicctttt tggtaagtat ttcttataat ctatatccaa aagccaaatcc 4200
 ttaacactat tttacccatc ctcattatca tgacctaata cttttgtaa ccattgtgaa 4260
 tttaaaattt ggtatccctt aataattgccc aatttgaatt catcttttg ttcttcctcc 4320
 ttgatatcgt tttatctact atcataataa taatgagtgg catccattat attatcaacg 4380
 atttgaatat caataccatg atctttttt attgtttttt aatgattttt atcacattttt 4440
 tcatttcgcac taatataataa tttaaaggga atccattcaaa tgaacaatgg agtacatgttga 4500
 gttattttt gttctgtttt ttatcaattt tggaaatag ttcaattttt caatttgaat 4560
 tcatttgcgtt aatcaattttt ttctggtttta ctatctttt aatataattt atatgttttcc 4620
 ccatttataa tgggttttgc tcgactacat attctaatgtt aatataatgtt tttatcacta 4680
 cctatttgaag aagaagacga tgacgtatgtt ggtgggtttt tattgcctat gttgggttcca 4740
 gttatttattt caatcaattt ttttgcataact tttaggttggcc agaattttt atcagtattt 4800
 tcatcacgtc ccacggtata atttgtttt ggtgataatgtt gtttataatcc taatgaattt 4860
 ttagttggcc tggggtaaaa taaatataaa aatcttccag ttcttaacat accttcctt 4920
 ggatcatctt tatgtatgtt tatccacata gtttaagtgtt catttgcctt tcaatgaat 4980
 ctccctaaggc gattttgaac tgaaaaaaa cctatcgccg tcccttttaca acctttaacaa 5040
 acgtataataa aacaggttgc ataaaacccctt ctacaaaacca ttccagaatctt tactttcata 5100
 aataagtgtattt tttatgtatcattt aacttagataa atctgtatca ataatgaatc 5160
 ccttaagctttt tatgttgcattt ctggattat atcagagttt taggcgttgcgtt caccgtgacat 5220
 agatagaata agagtccgaag ggaacaacat taatttagact tgataactt tttatgttgcgtt 5280
 taaatgtgaa ttacaataaa caaatgggttgc atatgttttta tcaatgttcaata atcagacgtt 5340
 agttgaaattt tttttatgtt tgggttgcgtt atcgtttttt aaaaaaaaaatag aatctgtcat 5400
 ttttttttttgc ctgttgcattt ctttttttgcattt ctttttttgcattt ctttttttgcattt 5460
 taaatttcat ttttttttgcattt tcaacaaaaaa aatatacatac ttttttttgcattt ttttttttgcattt 5520
 taatctcaag aaccagctt ctttttttgcattt taatactaca acaacatatac ttttttttgcattt 5580
 aatcaaaagat ggggtttaaag aaaaatgttcc aaaaagaaaaga accaaccggaa caagaaatcc 5640
 gtttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 5700
 ttgggtgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 5760
 ttgggtgttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 5820
 atgcaatgttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 5880
 cctatgttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 5940
 gatcatcacc ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6000
 atgaaaacaa ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6060
 ctaacaattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6120
 gtggccggcca ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6180
 gtagaaagtgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6240
 catcaacttag acaaaacttcaaa gggatatggggat ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6300
 atgcccatttcc ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6360
 gtttccaaaca aacccatccat ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6420
 aagacttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6480
 atgaagaagt agaagccattt aaccaagata ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6540
 gtaccagaaa tacttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6600
 gaatgttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 6619

<210> 10

60

<211> 7965

<212> DNA

<213> *Candida albicans*

<400> 10

65

tagcttaatgttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 60
 cttccacattt aaccaacca ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt ttttttttgcattt 120

DE 100 23 130 A 1

attctttgtt ctccaatctc atca tcaat tacacaagcc tttcttataa ttaatctata 180
statctatct atcacaatgt ctaaaagtctc aattactatc atgggtttga atgggtttct 240
aggtaaacc a gttcttgaag ctatcaattc tggattttt gacgataaaa tcaatttccc 300
aattaaagct attacaaagaa aagaaccgga actaaaaat gacaaaattt aatacgttgt 360
ttcttgaatc aatgaagaat caattaaatc aaccttgagc caaaaattat ccgggtactga 420
tggattttt gattaattt gtccttgc agaggcttc gctaataatcg aaaaattat 480
tgatgcatt aaaaaat tattcattc atcacaattt ggtactgata ttctttaaagt 540
tgatgaat t gtccttgc gtttaggaat caaaactaa cattcagaaa atgktagaaa 600
attaggagtt aaagttgtt atattataac ttcttgcattt gctgttccag gagctttct 660
ttatgaatgg gttgggtcaa ctggtatcaa tgctgtatc aaaaactgtt aacttattgg 720
tgacattaat caacaattt atatttctaa attagaagat gttggtaaag ctgtacttc 780
tattgttact aatccataatc caagagaattt accagatacc attagaatgg gttctgtatc 840
attactgtc aaagatgtca ttgatagata ttctttaaagat cataatgtt aattgaaaagt 900
tggttctgaa caatctgcag aagatgcca gaaagagttt aactgtt aatccataatc 960
tttgcattt gagaatttct tatggattt acaagttt gctgtcaag gtttagataa 1020
agggttactc tccagtaat tgacaacga atgggtcaac ccaggtgagt ctttatggaa 1080
atggggcaag tactaagattt atcagatata atttattatg tcccaagggtt tattttcatt 1140
taaaatgttgc aatatgttgc tagatactaa gtattttta ttaataatc agattaaatc 1200
aatggaaaggaa ttacaattaa ttttagatgag gatttagaaat tgggttctaa tagagaactg 1260
ttgtactctc ttgggtgcctt ctcaacagcc atctggtaa cagtagtcac gttctgttga 1320
tcattccaaa ctattccaca ttttgcattt tggaaacca ccctatattt gccaattgtg 1380
ctaccataca cggacttgc attccagccca cacttttta cttgttattt gttatttct 1440
tgcagttta ttgcacat ccacaaaaac ccaacaagac aaaaataacc tcaattaca 1500
aatcatcatt aaagatctt tcaacaacat gtttttttt tgataattaa caccttaat 1560
taaccttgc ttgggttgc taaaccttgc atttgaaccc taatgtcaag taagaacgaa 1620
gtttaagcat ccaagtttgc tgaaaaagca acatgttacg gcattttagt ttgcacccgaa 1680
gtttaaaattt ggaagtaaga ataagagaaaa ctgcgttacg gctgtgcggc atattatttta 1740
aggccaaattt acgttgcac aaaaatctt taattttcc gttttttttt ttaataatcg 1800
cgaggattt cttttaaatg aatgccttgc tgaatggtca aatgccttgc tttttaaatg 1860
ccttattact ttctatttgc ctatcatgc aatttgcattt ttactggc ac ggcacaaattt 1920
taatcagagc atctgaaatg ttgggttgcattt attcggagg gcccgttagat ataatttttag 1980
atggatttgc ttgccttattt agaattttgtt aactttataa acctttttt aatttttcat 2040
cttttcatatt ttttcaaaat aaaaatgggtt tttcacagaaa gtaaagat ttttcatgt 2100
tatttgcattt acctgtatgc aatcttgcattt ttttatttgc ac ttttttttcaaaaccgtt 2160
aacacggcac caatgaatgc taaaatttgcattt gatattttgcattt taccagcaag caatgtatc 2220
agtatttccca agaagaagag acaatggcata cagcaactgg agttaaaacaa gtagtttagc 2280
tacagatctt acctttttgtt aacaccccaa ccattcttc ttttttttttgc atattgaaac 2340
actgattttt cttaaacttattt ttacccaaactt ctaatggaa tataacaacg aggttcttct 2400
acttctccac atttccaaaca aaaaacatgc aatcaacatc aatattttgcattt caatttataa 2460
aactttaac atctccaccc ccccaactatc gatcgatattt atatcaaaac cattggaaat 2520
ttagtttggg tttcatttgc atttgcatttgc agaaaaattt aagttttttt gaaaaaaa 2580
atttattattt atttgcatttgc tgcattttgc cggccaaacca aatttccatca tcatttccatca 2640
atataatata aaaaatctt aatcttacac cttgcacaaa gtttcaattt ttttttataa 2700
aatattttatc tatatttgcattt ttgttacattt tatttttttgc ttctaatcaa aacaactata 2760
tatcaatattt atgttgcattt ttgttgcattt tatttttttgc ttctaatcaa aacaactata 2820
tgacatagaa ttcgttgcattt ttcaacccat aacatccctc aaagacaata aatcaatagg. 2880
aatgtatagag aaagataatg atgatcttgc atgttgcattt tatttttttgc ttctaatcaa aacaactata 2940
aaaaagagat ttttttttttgc gacatgttgcattt ttgttgcattt gaaagcagca gtagttcaaa 3000
agggttatttccac atatccactg gtttttttgc ttctaatcaa aacatccctc aaagacaata aatcaatagg. 3060
atcatttttgcattt ttgttgcattt ttcttgcatttgc ccaatttataa actcgttggg tttcaaaatg 3120
aacatataatc cccgtttctg gatcatttgc ccaatttataa actcgttggg tttcaaaatg 3180
ttgttgcatttgc ttcttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc gccataacat tcgttgcatttgc 3240
attatcatttgcatttgc ttgttgcatttgc ttcttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc 3300
gattttccatttttgcatttgc ttcttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc 3360
agagggttgcatttgc ttcttgcatttgc ttcttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc 3420
tgcattttgcatttgc ttcttgcatttgc ttcttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc 3480
gaatggatatttgcatttgc ttcttgcatttgc ttcttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc 3540
tttgcatttgcatttgc ttcttgcatttgc ttcttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc 3600
tactcgttgcatttgc ttcttgcatttgc ttcttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc 3660
aatttttttttgcatttgc ttcttgcatttgc ttcttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc 3720
tccaaagctt aatcaagatg gtttttttgcatttgc ttcttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc 3780
aaatttccggatatttgcatttgc ttcttgcatttgc ttcttgcatttgc gtttgcatttgc gtttgcatttgc 3840

DE 100 23 130 A 1

DE 100 23 130 A 1

actcaattat tgggtgttaag attatacaga atasagtata tgaaaatggg aaaaaatgg 2880
 ggtgagaggt aaatgtatcc gaatttataa ttctgtgtat agcgyayaaa aytataattt 2940
 tattttttt ttggtagttc ggtttagt cctcttgc ttattccct atgcacccctg 3000
 gcatacacaa aagtcaattt attgccttct cttgttaagg cttttggggg tgggggttgg 3060
 gtaattgtcg ttgttgggt tgctgttct gatacagtgg aatagagata tgactaattt 3120
 gtattggat gttttagtac acacaacaca tatgagtcaa cgaaaaatca attggcttga 3180
 tctgacttct cctggacta aattctataa tttcatcaac aattgttagc aatgttagac 3240
 aaatgttgtg gtttgcgtca gctcaatata accatcaagg tttgttaagg ctcccttc 3300
 tattttttt gctcttgaa aggcatttt gatgtacaa agtgattcta caattgttgc 3360
 gagcaaatta ttggcaaca tctttgtga aagaatcata accttccatt cgtttgc 3420
 tttgttagc tcattggctg atgggttct tagtgcstat gaatactgct gctctgttt 3480
 caaaaatctt ttgttggaa ggttctaccg attgagggtt aacttgcatt atcggttaag 3540
 tgcgttctg actccgaatt ttgtctata aatagaccta gaaaagtca cttttttca 3600
 aattttttt tattccctt ttcttttca taatcctcat taacaaatca tattcaaaaca 3660
 aatcaatcat ttatgcatt gagtcgtatt aattgttgc ttgtggttat agcttgc 3720
 ttgattgatt ggttgggtgg tagtataaac atttcattt ctctaatggc ctccctcaga 3780
 aagttggcta cggcacttaa acaacgtct atattgacaa aagaattgtc tgaatttagat 3840
 gataaaatac aatcttcatt gatttcgaa gttgtatga aaaaaatca tgatccagat 3900
 aaattgtatt tagattatgt tgctaaatct caagaattgg ctaaattggg atcatcaata 3960
 aattatacta ataataataac tccaatttga ctgtatttga caatggggaa gtatgataat 4020
 actataaaaa caattaatga tgcatttatt tgcgtgagacc gaatattttaa aaaattacaa 4080
 tttgtaaaaa aaataatcaac agcaggtaaa gacaaaccat tagattccaa agatgaaatt 4140
 aaattgtat catttattgt tggtgataaa tatgatactt tggcccaaga attaaataact 4200
 caatttgaga atttgaattt gaaattacaa gaaataaatt ggcaagttga tcttgtttag 4260
 atataaaaag gatagtggc ctggatgcatttataa ttcttactt gttactttat 4320
 gtaaaaggat ttaaaaaata ttgttggatc tactcgatc ctccctccca aatcgaataa 4380
 tagaactata gacccatatac cccctataa ttattttatc tgattttatt agttataaag 4440
 tacaatcta ttatcaattt ttttattttt tagtattttc ctccaaagtt ttgaactttt 4500
 gttttttatg gttctagttc ttatttttgc ttgttggggaa tttaggggtt cccgttgcatt 4560
 tggtgaactt taattgtatgc ttgtttagg catagtaatc aagaaaagga agataatgaa 4620
 agggtaggaa atgagtagga gggcggttc ggggacaata tacatgtata gttacgtaca 4680
 ttaatgtaaa tatattcttta aatttcattt tttgtaaattt aattgtatgtt gttgttgc 4740
 ttgttattttt aaagtattca aaaaatttga gtcaatttcg ttaccaatac ttaatgaata 4800
 gtaacacgtc taacccaaatt tcaacaaaa gtttcatacgg accaacaact tatatgtttt 4860
 tcagtagtgc tatatttttgc atattttat ttgtatgc ttgtatgcattt aattgtatgc 4920
 gagttaaaag aatgaagaag aagaagaagt ggggttttgc aaccaacgaa acagtttagt 4980
 tatttttgc tacacggacca gatcaatattt gttatgtgaa gagagacggaa aatagaattt 5040
 tctgaaaga aaaaaaaaatttctt ctctcgcccc gttgtgggtgg 5100
 gtctctctca ctgttgcata attgtacca acaattccgg agccaaattt cttcacc 5158

<210> 12 45
 <211> 968
 <212> DNA
 <213> Candida albicans

<400> 12 50
 ctctctcac aaaatataat ataactcaat tattgtgt aagatttat agaataaaatg 60
 atatgaaaat gaaaaaaaatggggtgaga ggttaatgtt tccgaattttaaatttgc 120
 gatacggtgg aaaaatataa ttttattttt ttttggtag ttcgttgc ttctctttt 180
 gctttatcc cctatgcacc ctggcataca caaaatgttca ttgttgcattt tctcttgc 240
 aggctttgg gttttgggtt gggttatttgc ttgttgcattt gttgttgcatttgc 300
 tggaaatagag atatgtatgc ttgtttagg tatgttgcatttgc ttacacacac 360
 caacaaaaaa tcaattggct tgatgtact tctctggaa cttaaatttca taaatttgc 420
 aacaattgttgc gacaaatgtt gttgttgcatttgc ttgttgcatttgc 480
 aggtttgttgc gtttttttttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc 540
 caaagtgttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc 600
 ataaacccatcc attcgatgttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc 660
 tatgataact gttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc 720
 tttaacttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc 780
 ctggaaatgttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc 840
 cattaaacaa tcaatttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc 900
 gtttttttttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc 960
 ttacttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc ttgttgcatttgc 968

Patentansprüche

1. Nucleotidsequenz, welche für die Clonierung und Expression eines in hyphenspezifisches Protein codierenden Gens geeignet ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
 - (a) einer Nucleotidsequenz, definiert in SEQ ID Nr. 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11 und 12 eines komplementären Strangs oder Teils davon,
 - (b) einer Nucleotidsequenz, codierend die Aminosäuresequenz, definiert in SEQ ID Nr. 5, 6, 7 und 8 eines komplementären Strangs oder Teils davon und
 - (c) einer Nucleotidsequenz, die mit einer der (a) oder (b) genannten Nucleotidsequenzen hybridisiert.
2. Nucleotidsequenz nach Anspruch 1, welche ein regulatorisches Element ist und in SEQ ID Nr. 12 dargestellt ist.
3. Nucleotidsequenz nach Anspruch 1, welche eine proteincodierende Nucleotidsequenz ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus SEQ ID Nr. 1 bis 4.
4. Nucleotidsequenz nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die eine DNA- oder RNA-Sequenz ist.
5. Vektor, enthaltend eine Nucleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
6. Vektor nach Anspruch 5, wobei die Nucleotidsequenz unter der operativen Kontrolle mindestens eines regulatorischen Elementes steht, das die Expression einer translatierbaren RNA in pro- oder eukaryotischen Zellen gewährleistet.
7. Vektor nach Anspruch 6, wobei das regulatorische Element ein Promoter, Enhancer, Silencer oder 3'-Transkriptionsterminator ist.
8. Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 7, wobei das regulatorische Element eine Signalsequenz zur Lokalisierung des Proteins innerhalb bestimmter Zellorganellen, Kompartimente oder des extrazellulären Raums ist.
9. Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 8, wobei der Vektor ein Plasmid, Cosmid, Bakteriophage oder Virus ist.
10. Wirtszelle, enthaltend einen Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 9.
11. Wirtszelle nach Anspruch 10, wobei die Wirtszelle eine pro- oder eukaryotische Wirtszelle ist.
12. Wirtszelle nach einem der Ansprüche 10 oder 11, wobei die Wirtszelle eine Bakterienzelle, Hefezelle oder Säugezelle ist.
13. Verfahren zur Herstellung eines hyphenspezifischen Proteins, wobei eine Wirtszelle nach einem der Ansprüche 10 bis 12 in einem geeigneten Kulturmedium unter Bedingungen kultiviert wird, die eine Expression des hyphenspezifischen Proteins erlauben und dieses gewonnen wird.
14. Protein mit der Aminosäuresequenz, dargestellt in SEQ ID Nr. 5, 6, 7 oder 8.
15. Protein, hergestellt nach dem Verfahren gemäß Anspruch 13.
16. Antikörper, der spezifisch gegen ein Protein nach einem der Ansprüche 14 oder 15 gerichtet ist.
17. Antikörper nach Anspruch 16, der ein monoklonaler, polyclonaler und/oder modifizierter Antikörper ist.
18. Antikörper, der gegen einen Antikörper nach Anspruch 17 gerichtet ist.
19. Diagnostische Zusammensetzung, enthaltend eine Nucleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 4, einen Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 9, ein Protein nach einem der Ansprüche 14 oder 15 und/oder einen Antikörper nach einem der Ansprüche 16 bis 18.
20. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Nucleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 4, einen Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 9, eine Wirtszelle nach einem der Ansprüche 10 bis 12, ein Protein nach einem der Ansprüche 14 oder 15 und/oder einen Antikörper nach einem der Ansprüche 16 bis 18, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.
21. Verwendung einer Nucleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 4, eines Vektors nach einem der Ansprüche 5 bis 9, einer Wirtszelle nach einem der Ansprüche 10 bis 12, eines Proteins nach einem der Ansprüche 14 oder 15 und/oder eines Antikörpers nach einem der Ansprüche 16 bis 18 zur Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung von durch Arten der Gattung *Candida* verursachten Krankheiten.
22. Verfahren zum Auffinden und Identifizieren therapeutisch gegen durch Arten der Gattung *Candida* verursachten Krankheiten wirksamer Substanzen, wobei eine zu testende Substanz in einem geeigneten Medium mit mindestens einem Agens, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Nucleotidsequenz nach einem der Ansprüche 1 bis 4, einem Vektor nach einem der Ansprüche 5 bis 9, einer Wirtszelle nach einem der Ansprüche 10 bis 12, einem Protein nach einem der Ansprüche 14 oder 15 und/oder einem Antikörper nach einem der Ansprüche 16 bis 18 in Kontakt gebracht wird und eine Interaktion zwischen den zu testenden Substanzen und einem der genannten Agens nachgewiesen wird.

55

60

65